

Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina

# Patologia Gastroduodenal Associada ao Consumo de Agentes Anti-Inflamatórios Não Esteróides, Incluindo os Inibidores da Enzima Ciclooxygenase-2 e o Ácido Acetilsalicílico

Marta Lemos Rocha

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Marta Salgado Rodrigues

**Porto 2012**

## Resumo

Os anti-inflamatórios não esteróides e o ácido acetilsalicílico encontram-se entre os fármacos de utilização maciça e universal. Esta popularidade advém das suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. O ácido acetilsalicílico também é amplamente utilizado na prevenção primária e secundária das doenças cérebro e cardiovasculares.

Apesar da utilidade terapêutica indiscutível, todos os anti-inflamatórios não esteróides apresentam um risco considerável de doença ulcerosa péptica e respectivas complicações (hemorragia digestiva alta, perfuração ou obstrução), decorrente do bloqueio da produção de prostaglandinas gástricas.

A introdução recente no mercado dos anti-inflamatórios não esteróides selectivos, que inibem selectivamente a produção de prostaglandinas nos locais de inflamação, revelou menos efeitos adversos gastroduodenais, mantendo contudo a agressividade nefrogénica e agravando a toxicidade cardiovascular.

Este alargamento de opções confere maior versatilidade terapêutica, mas coloca acrescida complexidade na selecção dos fármacos, apelando a decisões individualizadas que confrontam os benefícios esperados com as possíveis complicações digestivas e cardiovasculares. A estratificação do risco dos doentes com consumo de anti-inflamatórios não esteróides e a aplicação apropriada de estratégias gastroprotectoras diminui a incidência destas complicações.

A maioria dos clínicos está ciente da toxicidade gastrointestinal dos anti-inflamatórios não esteróides. Contudo, há menos familiaridade com a magnitude deste risco, com os riscos relacionados com certas associações de fármacos, nomeadamente os antiagregantes plaquetários, os corticoesteróides e os anticoagulantes, e com as medidas preventivas de forma a reduzir estes riscos.

Uma melhor compreensão na prevenção da toxicidade gastroduodenal associada a estes fármacos, assim como um conhecimento mais aprofundado das opções terapêuticas actuais poderá evitar erros frequentes na abordagem destes doentes, conferindo um inegável progresso no domínio da terapêutica anti-inflamatória.

**Palavras-chave:** anti-inflamatórios não esteróides, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, inibidores da bomba de protões, úlcera péptica, hemorragia digestiva alta, *Helicobacter pylori*, risco gastroduodenal

## Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetylsalicylic acid are among the most widely used drugs. Such popularity comes from their analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties. Besides, acetylsalicylic acid is largely employed in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease and ischemic stroke.

Although they have an undeniable therapeutic utility, every nonsteroidal anti-inflammatory drug have a considerable risk of peptic ulcer disease and its complications (upper gastrointestinal bleeding, perforation and obstruction), owing to gastric prostaglandins blockage.

The recent introduction in the market of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which specifically inhibit the prostaglandin production in inflammatory focuses, showed less gastroduodenal side effects, having however the same nephrotoxicity and even greater cardiovascular adverse effects.

This enlargement of options confers therapeutic versatility, but adds complexity in drug selection, calling for the need of individual decisions balancing the therapeutic benefits and the digestive and cardiovascular complications. Risk stratification in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the use of gastro protective strategies lower the incidence of these adverse events.

Most clinicians are aware of these side effects. Nevertheless, there is less familiarity with risk magnitude, risk of drug association, particularly with antiplatelet drugs, corticosteroids and anticoagulants, and also with preventive measures in order to reduce these risks.

A better understanding of the gastroduodenal toxicity related to these drugs, as well as detailed knowledge of the current therapeutic options, could avoid frequent errors in these patients approach, providing a marked progress in the management of anti-inflammatory therapeutics.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, proton pump inhibitors, clopidogrel, peptic ulcer, upper gastrointestinal bleeding, *Helicobacter pylori*, gastroduodenal risk.

## Agradecimentos

À minha orientadora Dr.<sup>a</sup> Marta Salgado Rodrigues pelo incentivo, disponibilidade e orientação prestados.

## Índice

---

Introdução.....	2
Epidemiologia.....	4
Patogénese.....	6
Risco Gastroduodenal dos AINEs clássicos, COXIBs e AAS.....	8
AINEs clássicos.....	8
COXIBs .....	10
AAS .....	14
Estratificação do Risco .....	16
Prevenção do Risco Gastroduodenal .....	18
Conclusão .....	23
Referências Bibliográficas .....	25

## Introdução

---

Os anti-inflamatórios não esteróides não selectivos (AINEs clássicos), os AINEs selectivos (COXIBs) e o ácido acetilsalicílico (AAS) incluem-se entre os fármacos mais usados a nível mundial devido à sua eficácia como agentes analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios. O AAS é ainda frequentemente prescrito na profilaxia primária e secundária das doenças cerebro e cardiovasculares pela sua acção anti-agregante plaquetária (1,2). Todos estes agentes farmacológicos são não esteróides, inibem a inflamação e, por isso, são considerados AINEs. Para o propósito deste artigo, os AINEs não selectivos, os COXIBs e o AAS serão referenciados como tal.

São fármacos históricos no tratamento da dor e das doenças reumáticas, desde que, há cerca de 2000 anos atrás, Hipócrates referenciou o uso de casca de salgueiro, rica em salicilatos, no tratamento de cefaleias, dor e febre. Os antigos Egípcios e Assírios também usaram extractos de folha de salgueiro para o alívio da dor e eritema das articulações inflamadas. No século XVIII, o Reverendo Edward Stone realizou o primeiro ensaio clínico conhecido de doentes com malária tratados com extracto de casca de salgueiro (3).

O princípio activo destes remédios, o ácido acetilsalicílico, foi sintetizado na Alemanha em 1860. No final desse século, este composto sintético, mais tarde conhecido como aspirina, foi comercializado pelo químico Felix Hoffmann da Bayer (1,3).

Em 1938, a publicação de um artigo na revista *Lancet* que relacionava o AAS com a génese de úlceras pépticas orienta a investigação na medida da descoberta de novos fármacos anti-inflamatórios idênticos à aspirina, mas desprovidos dos seus efeitos adversos, conduzindo ao desenvolvimento de uma nova classe de fármacos designada por anti-inflamatórios não esteróides. Depressa se constatou que estes eram igualmente causadores de patologia digestiva (3).

Em 1972, John Vane permitiu um grande avanço no conhecimento destes fármacos através da descoberta do seu mecanismo de acção (1,3). Os AINEs actuam por inibição das ciclooxigenases (COX), impedindo desse modo a transformação do ácido araquidónico em prostaglandinas, moléculas que, como é sabido, têm um papel importante na protecção da mucosa gastroduodenal, através do estímulo à síntese e secreção de bicarbonato e muco pelas células epiteliais superficiais, da aceleração da proliferação epitelial em caso de lesão e do aumento do fluxo sanguíneo na mucosa.

A redução das prostaglandinas torna o ambiente gástrico mais susceptível ao ataque local por factores endógenos como o ácido clorídrico, a pepsina e os sais biliares, abrindo caminho à patologia ulcerosa e a outras complicações gastrointestinais (2).

Assim sendo, o consumo de AINEs resulta num risco acrescido de úlcera péptica (UP) e erosões gastroduodenais, que têm como complicações principais a hemorragia digestiva alta (HDA) e a morte. Estudos epidemiológicos estimam que o risco de complicações gastrointestinais associado à utilização destes fármacos seja quatro a cinco vezes superior ao da população que não os consome e ainda mais elevado em idosos e/ou indivíduos com antecedentes de UP (4).

A incidência de complicações graves, associada ao consumo de AINEs, ao nível do tracto gastrointestinal inferior não está completamente definida, mas estima-se que seja responsável por 20% da morbilidade gastrointestinal total relacionada com o uso de AINEs (4).

Existem pelo menos duas isoformas relatadas da enzima ciclooxigenase (COX-1 e COX-2) com diferenças significativas na regulação e expressão nos vários tecidos. A COX-1 é uma enzima predominantemente constitutiva, sendo a principal responsável pela citoprotecção gastroduodenal, pela perfusão renal e pela actividade plaquetária. Pelo contrário, a expressão da COX-2 é induzida por citosinas pró-inflamatórias, tendo um papel menos importante na defesa da mucosa gastroduodenal. Os AINEs clássicos inibem ambas as COX, sendo por isso mais lesivos. Contudo, sintetizaram-se recentemente fármacos com maior selectividade para as COX-2 (COXIBs), revelando menos efeitos adversos gastroduodenais, porém, em contrapartida, mais agressividade cardiovascular (1,2,5).

Estudos recentes relativos aos efeitos gastrointestinais e cardiovasculares dos AINEs não selectivos, aos COXIBs e à dosagem do AAS e clopidogrel obrigam a uma avaliação individualizada do risco basal para cada paciente (1).

O desenvolvimento de estratégias para minimizar estes efeitos tóxicos dos AINEs, incluem não só a sua prescrição criteriosa em função do risco individual, como também a erradicação do *Helicobacter pylori* (H. pylori), o uso de agentes com melhor perfil de segurança e a protecção gástrica, preferencialmente com recurso a inibidores da bomba de protões (IBP) (6).

Em Portugal, cerca de 800 000 pessoas tomam diariamente AINEs. Estes fármacos constituem 7,6% do total da despesa com medicamentos no nosso país, apenas ultrapassados pelos psicofármacos e hipotensores (6).

O espectro de patologia digestiva induzida pelos AINEs inclui alterações superficiais da mucosa, gastrite erosiva, doença ulcerosa péptica e complicações ulcerosas, tais como hemorragia, perfuração e obstrução (1).

Os sintomas dispépticos ocorrem em 10 a 20% dos indivíduos que tomam AINEs, mas também ocorrem frequentemente com outras classes de analgésicos e não são preditivos do desenvolvimento de úlceras. Embora 66% dos consumidores de AINEs apresentem lesões superficiais da mucosa visíveis por endoscopia, estas não indiciam o surgimento de complicações. Face a esta ausência de sinais de alerta, é crucial identificar os pacientes com maior risco de morbilidade e mortalidade relacionado com o seu uso (1).

A manifestação patológica mais comum associada aos efeitos tóxicos gastrointestinais do consumo de AINEs é uma combinação de erosões gastroduodenais e úlceras, afectando pelo menos 15 a 20% dos seus consumidores crónicos. Estima-se que as complicações graves gastrointestinais provocadas por estes fármacos (hemorragia e perfuração ulcerosa) ocorrem com uma frequência de 1 a 3% por ano de tratamento, com uma mortalidade de 6 a 10%. Estes factos conduziram a uma busca incessante de estratégias mais seguras, incluindo co-terapia com o análogo da prostaglandina misoprostol ou co-prescrição com um IBP (5,7).

Notavelmente, as complicações gastrointestinais e a mortalidade associadas ao uso de AINEs têm vindo a diminuir, após um pico de incidência em 1992. Este decréscimo foi atribuído a vários factores, incluindo o uso de baixas doses de AINEs, a diminuição da prevalência do *H. pylori*, o aumento do uso de IBPs e a introdução de AINEs com maior segurança GI (COXIBs) (4).

Com base num estudo português recente, demonstrou-se que a mortalidade por HDA associada ao consumo de AINEs em Portugal parece ter uma incidência de 5 por cada 100 000 consumidores de AINEs/ano. As taxas de internamento e mortalidade por esta complicação apresentaram-se inferiores às relatadas no mundo ocidental, embora isto se possa dever a limitações do estudo, designadamente ao facto de ser retrospectivo (6).

Num inquérito aos médicos de Medicina Geral e Familiar portugueses, conclui-se que apesar de existir um conhecimento generalizado da necessidade de protecção gástrica em certos doentes sob AINEs, esta só é concretizada em 40% dos doentes de risco (8).



Numa série dinamarquesa actual, o consumo de AINEs foi associado a 56% das úlceras pépticas sangrantes contra 37% dez anos antes. Num estudo espanhol, verificou-se que a mortalidade por eventos gastrointestinais era cerca de 15 por cada 100 000 consumidores de AINEs.(6) Nos Estados Unidos da América (EUA), o uso destes fármacos é apontado como responsável por cerca de 107 000 hospitalizações e 16 500 mortes por ano em doentes com artrite. Estudos mais recentes sugerem valores inferiores aos relatados, embora o aumento da utilização de fármacos anti-plaquetários possa contribuir para uma maior incidência de hemorragia digestiva (2).

O uso isolado de AAS em baixas doses, na ausência de outros factores de risco, está associado a um risco aumentado de hemorragia digestiva e morte por complicações gastrointestinais. Numerosos estudos em doentes em monoterapia com AAS em baixas doses apontaram para um risco relativo (RR) de hemorragia gastrointestinal entre 2 e 4. Uma recente metanálise de 14 ensaios clínicos randomizados, incluindo mais de 57000 pacientes com consumo de AAS em doses baixas (75-325 mg/dia), revelou um RR de 2.07 para as hemorragias gastrointestinais significativas. Acresce que, uma grande percentagem dos doentes consumidores de AAS é idosa e com múltiplas comorbilidades, nomeadamente doenças cardiovasculares, sendo provável que estejam simultaneamente medicados com anticoagulantes, AINEs e corticosteróides, aumentando significativamente o RR dos efeitos laterais gastrointestinais associado ao uso isolado de baixas doses de AAS (9).

O *Centers for Disease Control* (EUA) prevê que, com o envelhecimento populacional, ocorra um aumento significativo na prevalência das doenças osteo-degenerativas e, consequentemente, um maior consumo de AINEs no futuro.

Os AINEs e o AAS lesionam a mucosa gastrointestinal em decorrência do contacto tópico e dos efeitos sistémicos induzidos pela diminuição das prostaglandinas.

O AAS e a maioria dos AINEs são ácidos fracos que se apresentam numa forma lipofílica não-ionizada, enquanto permanecem no ambiente ácido do estômago. Nessas condições, estes fármacos são absorvidos através da mucosa gástrica e uma vez em ambiente neutro, ionizam-se e são sustidos temporariamente dentro das células epiteliais, podendo lesá-las. O efeito tópico dos AINEs pode ainda alterar a mucosa superficial, permitindo a difusão retrógrada de iões  $H^+$  e pepsina, acarretando um dano adicional das células epiteliais. Contudo, este efeito adverso local dos AINEs não parece ter uma importância primordial na patogénese das lesões clinicamente significativas, sendo estas principalmente uma consequência da inibição sistémica da actividade da ciclooxigenase da mucosa gastrointestinal (1,10,11). A favor desta hipótese concorre a evidência de que o uso de formulações gastro-resistentes ou tamponadas de AAS, apesar de diminuir os sinais macroscópicos de atingimento gastroduodenal, não oferece protecção adicional contra o risco de hemorragia digestiva, comparativamente com as formulações regulares, reforçando a hipótese de que os efeitos adversos major do AAS resultam da sua acção sistémica. Também a administração intravenosa ou intramuscular de AAS ou AINES demonstrou causar UP (1).

Como referido anteriormente, os efeitos sistémicos dos AINEs resultam da inibição das enzimas COX-1 e COX-2 que impedem a conversão do ácido araquidónico em prostaglandinas. (Figura 1) Estas desempenham um papel fundamental na manutenção da integridade e na reparação da mucosa gastroduodenal, sendo a sua depleção responsável pelo desenvolvimento de úlceras e sérias complicações gastrointestinais (1,2,10,12).

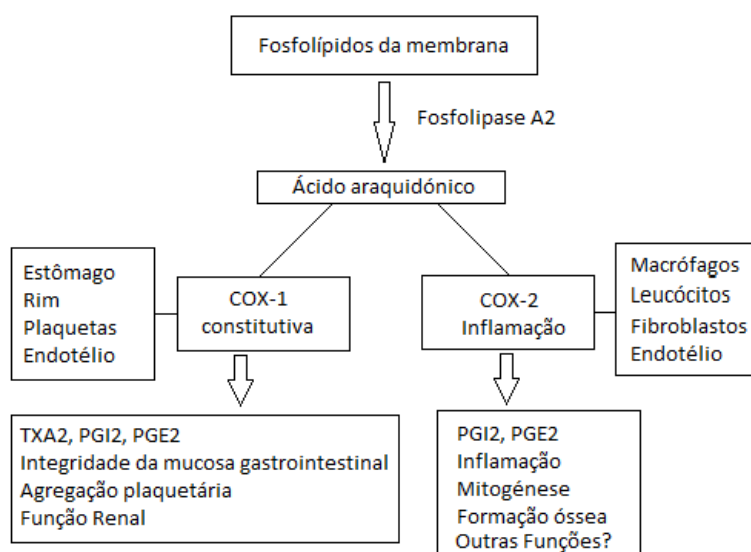
A COX-1 é responsável pela produção de prostaglandinas protectoras da mucosa gástrica cuja acção se traduz na produção de muco gástrico, diminuição da secreção ácida e optimização do fluxo sanguíneo. A activação da COX-1 despoleta a síntese de tromboxano de que resulta agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação do músculo liso (1,2,12).

A COX-2 é um elemento chave no processo inflamatório. Esta enzima tem acção contrária ao tromboxano, inibindo a agregação plaquetária e a proliferação do músculo liso e promovendo a vasodilatação (1,2,12).

O papel da infecção por *Helicobacter pylori* como factor de risco para a doença ulcerosa péptica em consumidores de AINEs é ainda bastante controverso (9,13). Existem dados controversos do *H. pylori* poder aumentar, diminuir ou não ter qualquer papel no risco de

úlceras em doentes com utilização de AINEs (14). Os dados conflituosos acerca da influência da infecção por *H. pylori* na formação de úlceras em doentes com consumo de AINEs podem ser explicados pela heterogeneidade da estrutura dos estudos e pelas respostas variáveis do hospedeiro à infecção por *H. pylori* (15).

Duas revisões sistemáticas mostraram que a infecção por *H. pylori* aumentava substancialmente o risco de úlcera péptica e hemorragia ulcerosa em consumidores crónicos de AINEs (16,17). Numa metanálise de 16 estudos caso-controle, concluiu-se que o risco de hemorragia por úlcera péptica era 1.79 vezes maior com infecção por *H. pylori*, 4.85 vezes maior com o consumo de AINEs e 6.13 vezes maior na presença de ambos os factores, sugerindo fortemente um efeito aditivo (17). Num outro estudo caso-controle, a infecção por *H. pylori* praticamente duplicou o risco de HDA em consumidores de AINEs e AAS, verificando-se um maior risco de complicações nos primeiros meses de uso destes fármacos (18). Ensaio clínicos baseados no impacto da erradicação do *H. pylori* em indivíduos com uso de AINEs vieram reforçar a hipótese de um efeito aditivo (19,20,21).



**Figura 1: Representação esquemática das etapas envolvidas na síntese de prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) e prostaciclina ( $PGI_2$ ).** As características e distribuição das enzimas ciclooxigenase (COX) 1 e 2 também estão representadas.  $TXA_2$ , Tromboxano  $A_2$ .

Valle, J. D. (2011). Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. In *Harrison's Principles of Internal Medicine (18th ed.)* (pp. 2438-2459). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.

### AINEs clássicos

Os AINEs são fármacos eficazes e universalmente prescritos nas doenças reumatológicas, mas a toxicidade gastrointestinal constitui o seu calcanhar de Aquiles (12). Anualmente, 1 a 4% dos consumidores de AINEs têm sérias complicações gastrointestinais (4). Embora o maior risco de complicações seja após iniciar o uso destes fármacos, ele persiste ao longo do tempo, enquanto durar o consumo de AINEs. As úlceras sintomáticas ou complicadas (com hemorragia, perfuração ou obstrução) constituem os efeitos adversos gastrointestinais mais graves. Os AINEs ultrapassaram o *H. pylori* como o factor de risco mais frequente identificado entre os pacientes com úlceras sangrantes, identificado em cerca de 53% dos doentes (22). A infecção por *H. pylori* é um factor de risco conhecido na doença péptica ulcerosa, mas o seu papel específico nas complicações gastrointestinais relacionadas com o uso de AINEs ainda suscita debate (23).

Alguns doentes com consumo de AINEs têm maior risco de desenvolver complicações gastroduodenais. Foram identificados vários factores de risco que potenciam a toxicidade gastrointestinal, mas com diferentes probabilidades de associação com as úlceras pépticas e as suas complicações (4,9,23). Estes **factores de risco** incluem:

- História prévia de doença ulcerosa,
- Complicações gastrointestinais anteriores associadas ao uso de AINEs,
- Idade avançada,
- Uso concomitante de corticosteróides ou anticoagulantes,
- Uso de doses elevadas de AINEs ou combinações de AINEs, incluindo AAS, COXIBs e fármacos de venda livre (1,4,9).

Uma série de estudos caso-controlo baseados nas taxas de incidência de hospitalização por hemorragia gastrointestinal no Tennessee demonstrou um maior risco nos doentes acima dos 65 anos [odds ratio (OR) 4.7], naqueles com consumo de doses mais altas de AINEs (OR 8.0), nos indivíduos com história de uso de AINEs há menos de um mês (OR 7.2) e nos doentes com uso concomitante de corticosteróides (OR 4.4) ou anticoagulantes (OR 12.7) (9).

Um estudo abrangente do Sistema Nacional de Saúde espanhol revelou uma taxa de mortalidade de 15.3 por 100000 consumidores de AINEs/AAS. Aproximadamente 50% dos doentes que faleceram tinham uma história anterior de um ou mais dos seguintes factores de risco: úlcera péptica (21.6%), hemorragia gastrointestinal (15.3%), dispepsia (13.3%), doença cardíaca (65.1%) ou hipertensão (40%). A idade média dos pacientes vitimados por

complicações associadas ao uso de AINEs/AAS foi  $70 \pm 13.5$  anos e 89.7% dos doentes falecidos estavam acima dos 60 anos (24).

Quando há **consumo concomitante de AINEs e AAS**, o RR de hemorragia gastrointestinal aumenta mais de 10 vezes comparativamente com os indivíduos com uso somente de AINEs não selectivos ou AAS (24). O uso de álcool e as comorbilidades parecem elevar o risco gastrointestinal nos consumidores de AINEs, contudo a força e a magnitude destas associações são menos claras (4).

A **dispepsia**, definida como desconforto ou dor abdominal alta, pode ocorrer em indivíduos a tomar AINEs/AAS. Contudo, não está claro que seja preditiva da presença de úlcera, visto ser muito mais prevalente do que esta. Alguns pacientes com uso de AINEs podem ainda experimentar um aumento dos sintomas na doença de refluxo gastroesofágico (25).

**Os factores de risco específicos dos AINEs associados à sua toxicidade gastroduodenal abrangem a dosagem, a duração, a polimedicação de AINEs e a substância específica utilizada.** No que diz respeito à dose e à duração, o uso de curto prazo e o consumo esporádico não são susceptíveis de causar toxicidade significativa em comparação com o consumo crónico de AINEs (mais de 1 semana) e em doses altas (mais do dobro da dose esporádica) (1).

Em 2004, a Organização Mundial de Saúde (OMS) conduziu uma metanálise dos ensaios mais importantes e publicou uma declaração consensual segundo a qual o risco de complicações gastrointestinais atribuído a AINEs específicos era, por ordem decrescente, indometacina (RR 2.25), naproxeno (RR 1.83), diclofenac (RR 1.73), piroxicam (RR 1.66), tenoxicam (RR 1.43), ibuprofeno (RR 1.43) e meloxicam (RR 1.24). O etodolac e o salsalato não estavam incluídos nesta revisão (26).

Outros estudos foram efectuados neste âmbito, nos quais se verificou uma maior segurança gastrointestinal com o ibuprofeno, o etodolac e a nabumetona. Em contrapartida, os AINEs com maior circulação enterohepática e com tempos de semivida mais prolongados como o sulindac, a indometacina, o piroxicam e o cetorolac foram associados a uma maior toxicidade gastrointestinal (4). O aumento da exposição ao fármaco que ocorre com a diminuição da velocidade de eliminação, caso de fármacos com semivida longa e com absorção mais lenta e gradativa, caso das preparações de libertação prolongada, resultam em inibição mais prolongada das COX-1 e COX-2 nos tecidos alvo (12).

Todas as classes de anti-inflamatórios – AINEs, COXIBs e AAS – têm toxicidade gastrointestinal associada à dose numa relação linear (4,12).

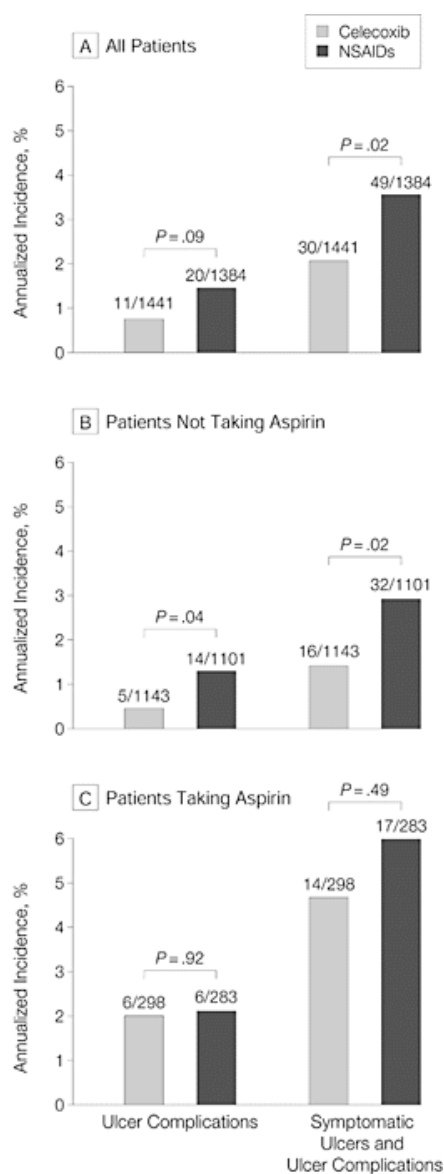
## COXIBs

A procura de AINEs menos gastrotóxicos levou, como já foi dito, ao desenvolvimento dos COXIBs.

Num estudo de coorte retrospectivo de 742 doentes com mais de 50 anos e com artrite, comparou-se a toma de duas doses de rofecoxibe (25 ou 50mg) com o uso de 2400 mg de ibuprofeno ou placebo. Após 24 semanas, a taxa de incidência de úlceras era de 9.6% nos consumidores de rofecoxibe 25 mg, 14.7% nos consumidores de rofecoxibe 50mg, 45.8% nos consumidores de ibuprofeno 2400mg e 9.9% para o placebo (27).

Outro estudo de coorte retrospectivo que envolvia 537 doentes com osteoartrite ou artrite reumatóide, comparou o uso de 200mg (2 vezes/dia) de celecoxib com 500mg (2 vezes/dia) de naproxeno. Após 12 semanas, a incidência cumulativa de úlceras gastroduodenais foi de 9% nos consumidores de celecoxib e de 41% nos consumidores de naproxeno. No grupo dos doentes com uso de celecoxib, a ocorrência de úlceras foi associada a uma série de factores, tais como, a presença de *H. pylori*, o uso concomitante de AAS e a história de úlceras (28).

O *Celecoxib Long Arthritis Safety Study* (CLASS) comparou 3 grupos de doentes (8059 indivíduos) com artrite tratados com altas doses de celecoxibe (400mg 2 vezes/dia), diclofenac (75 mg 2 vezes/dia) e ibuprofeno (800 mg 3 vezes/dia) (Figura 2). A taxa de incidência de complicações ulcerosas gastrointestinais foi menor, embora não estatisticamente significativa, no grupo tratado com celecoxibe em relação ao grupo dos AINEs não selectivos (0.76% [11 eventos/1441 paciente-anos] vs 1.45% [20 eventos/ 1384 paciente-anos],  $p=0.09$ ). A ocorrência de úlceras sintomáticas e complicações ulcerosas gastrointestinais foi significativamente menos comum nos consumidores de celecoxibe (2.08% [30 eventos/1441 paciente-anos] vs 3.54% [49 eventos/1384 paciente-anos],  $p=0.02$ ). É importante ressaltar que 21% dos doentes neste estudo tomavam simultaneamente AAS. Em análises *à posteriori*, não houve diferenças no aparecimento de complicações ulcerosas entre os consumidores de AAS e celecoxibe e os consumidores de AAS e AINEs não selectivos (2.01% [6 eventos/298 paciente-anos] vs 2.12% [6 eventos/283 paciente-anos],  $p=0.92$ ). No entanto, no sub-grupo de doentes que não tomava AAS, as complicações gastroduodenais foram significativamente menores no grupo do celecoxibe comparativamente aos consumidores de AINEs clássicos (0.44% [5 eventos/1143 paciente-anos] vs 1.27% [14 eventos/1101 paciente-anos],  $p=0.04$ ) (29).



**Figura 2: Incidência anual de complicações ulcerosas gastroduodenais (perfuração, obstrução ou hemorragia) isoladas e associadas a úlceras gastroduodenais sintomáticas.** Números acima das barras indicam eventos por paciente-anos de exposição.

Silverstein FE, F. G. (2000). Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA*, 284:1247 – 55.

O *Vioxx Gastrointestinal Safety of Rofecoxib trial* (VIGOR) avaliou prospectivamente a segurança e eficácia do rofecoxibe em 8076 doentes com artrite reumatóide que foram randomizados em 2 grupos: toma diária de rofecoxibe 50mg ou toma bi-diária de naproxeno 500mg (Tabela 1). Nos consumidores de rofecoxibe, a incidência de eventos gastrointestinais altos clinicamente importantes foi consideravelmente inferior (RR de 0.5, IC 95%: 0.3-0.6,  $p < 0.001$ ), assim como a incidência de complicações gastroduodenais (perfuração, obstrução, HDA grave) (RR de 0.4, IC 95%: 0.2-0.8,  $p = 0.005$ ) por comparação com o uso de naproxeno (30).

	Grupo Rofecoxibe	Grupo Naproxeno	RR (IC 95%)	Valor p
Eventos do tracto gastrointestinal alto	2.1%	4.5%	0.5 (0.3-0.6)	<0.001
Eventos do tracto gastrointestinal alto complicados	0.6%	1.4%	0.4 (0.2-0.8)	0.005
Todos os episódios de hemorragias gastrointestinais	1.1%	3.0%	0.4 (0.3-0.6)	<0.001

Tabela 1: Incidência anual de eventos gastrointestinais nos grupos de tratamento.

O *Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial* (TARGET) incluiu 18325 doentes com osteoartrite com consumo de lumiracoxibe ou AINEs tradicionais (ibuprofeno e naproxeno), que podiam fazer co-terapia com AAS em baixa dose (Tabelas 2-4). Após um ano, verificou-se uma redução significativa na incidência de complicações ulcerosas nos consumidores de lumiracoxibe (0.32% vs 0.91%), diminuição ainda mais acentuada na população não consumidora de AAS (0.20% vs 0.92%). Na população que tomava AAS, foram observados menos casos de úlceras pépticas sintomáticas e/ou complicadas no grupo de lumiracoxibe, mas a diferença de incidência destes eventos não foi significativa comparativamente com os AINEs clássicos (0.69% vs 0.88%), estando de acordo com o resultado do estudo CLASS (31).

	Complicações ulcerosas do tracto gastrointestinal alto	Risco Relativo (IC 95%)	Valor p
Lumiracoxibe	0.32%		
AINEs (naproxeno e ibuprofeno)	0.91%	0.34	<0.0001

Tabela 2: Incidência anual de complicações ulcerosas do tracto gastrointestinal alto na população total em estudo.

	Complicações ulcerosas do tracto gastrointestinal alto	Risco Relativo (IC 95%)	Valor p
Lumiracoxibe	0.20%		
AINEs (naproxeno e ibuprofeno)	0.92%	0.21	<0.0001

Tabela 3: Incidência anual de complicações ulcerosas do tracto gastrointestinal alto nos doentes sem consumo de AAS.



	Complicações ulcerosas do tracto gastrointestinal alto	Risco Relativo (IC 95%)	Valor p
Lumiracoxibe	0.69%		
AINEs (naproxeno e ibuprofeno)	0.88%	0.79	0.4876

**Tabela 4: Incidência anual de complicações ulcerosas do tracto gastrointestinal alto nos doentes com consumo de AAS.**

Os COXIBs são fármacos com risco gastrointestinal, embora o risco absoluto seja significativamente inferior ao dos AINEs tradicionais. O seu perfil de segurança gastrointestinal, amplamente demonstrado na população não consumidora de AAS, é anulado pela co-terapia com AAS (12,27-31).

Com o crescente uso dos COXIBs, surgiram uma série de dados relativos ao aumento do risco de fenómenos cardiotrombóticos associados a estes fármacos, particularmente do rofecoxibe (29-33).

No estudo VIGOR, no qual se excluíram os participantes com consumo de baixas doses de AAS, a incidência de ocorrências cardiovasculares foi significativamente maior nos doentes com uso de rofecoxibe comparativamente ao uso de naproxeno (0.4% vs 0.1%). (35) Em contraste, nos estudos CLASS e TARGET, o perfil de segurança cardiovascular foi semelhante, respectivamente, entre o celecoxibe, ibuprofeno e diclofenac e entre o lumiracoxibe e o ibuprofeno (29, 31).

Dados complementares a respeito dos incidentes cardiovasculares nocivos associados ao consumo de COXIBs, surgiram a partir de dois estudos a longo prazo concebidos para testar as propriedades dos COXIBs (rofecoxibe e celecoxibe) na prevenção do adenoma colorrectal.(37, 38) O *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx trial* (APPROVE), foi interrompido, após 36 meses, por demonstrar um risco duas vezes maior de enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte súbita cardíaca nos consumidores de rofecoxibe (25mg/dia) (32). No *Adenoma Prevention with Celecoxib trial* (APC), a ocorrência de efeitos tóxicos cardiovasculares semelhantes foi significativamente maior apenas nos consumidores de celecoxibe em doses altas (400mg, 2 vezes/dia). Doses inferiores de celecoxibe (200mg, 2 vezes/dia) foram associadas a menor grau de risco (33).

O mecanismo através do qual os COXIBs aumentam o risco de EAM poderá estar relacionado com o aumento da tensão arterial. A hipertensão arterial sustentada aumenta o risco de doença isquémica cardíaca e de AVC. Doses terapêuticas de celecoxibe e rofecoxibe associam-se a uma taxa de, aproximadamente, 2% de hipertensão arterial e edema, idêntica à encontrada nos consumidores de AINEs não selectivos. Um estudo randomizado em que o

controlo da tensão arterial foi efectuado através da monitorização ambulatoria contínua confirmou que tanto o rofecoxibe como o celecoxibe aumentavam a pressão arterial, apesar do efeito ter sido mais acentuado com o rofecoxibe. Devido aos seus efeitos laterais cardiovasculares, o rofecoxibe acabou por ser retirado do mercado (4).

## AAS

A terapêutica antiplaquetária com baixas doses de **AAS** (75 a 325mg/dia) e **clopidogrel**, única ou associada, é o tratamento padrão actual para a prevenção secundária de fenómenos cardiovasculares. Estes fármacos demonstraram reduzir o risco de incidentes cardiovasculares quando usados em monoterapia ou combinados. As directrizes recomendam o uso de terapêutica antiplaquetária combinada até 1 ano após qualquer evento coronário agudo. **Contudo, diversos ensaios clínicos demonstraram que tanto o AAS em baixas doses como o clopidogrel estão associados a um aumento do risco das HDAs e há evidências que sugerem que este risco é ainda maior com a associação das duas terapêuticas (34).**

Num estudo actual com o objectivo de avaliar o risco de HDA associada ao uso de baixas doses de AAS em monoterapia ou em associação com outros fármacos gastrotóxicos, demonstrou-se que o tratamento com AAS em doses baixas ou com clopidogrel se relacionava com um aumento de quase 2 vezes do risco de HDA comparativamente com o não uso. Ambas as terapêuticas em monoterapia aumentavam de forma idêntica o risco de HDA, sugerindo que nenhum dos tratamentos seria superior relativamente ao perfil de risco gastrointestinal. A combinação do AAS em baixa dose com o clopidogrel foi associada a um maior incremento no risco de HDA comparada com qualquer das duas terapêuticas em monoterapia. O risco foi estimado em 2.4 a 5.8 vezes maior em relação à não utilização de qualquer terapêutica (34).

Embora o clopidogrel e outros agentes que comprometam a angiogénese não sejam a causa primária da úlcera gastroduodenal, os seus efeitos anti-angiogénicos podem prejudicar a cicatrização de erosões gástricas ou de pequenas ulcerações provocadas por outros fármacos ou pela infecção pelo *H. pylori*. Estas pequenas lesões, na presença de ácido, podem conduzir a ulcerações clinicamente significativas e a complicações relacionadas (2).

Uma metanálise de 14 ensaios clínicos randomizados, controlados contra placebo, apresentou dados relativos à ocorrência de hemorragias gastrointestinais relacionadas com o consumo de doses cardíacas de AAS (75 a 325mg/dia) em adultos. Quando se agruparam os dados, o risco absoluto de hemorragias gastrointestinais com AAS aumentou 0.12% por ano em relação ao grupo placebo, com evidência de diminuição do risco com doses mais baixas de AAS (75 a 162.5mg) versus doses mais altas de AAS (maiores que 162.5 mg até 325mg) (35).

O risco médio estimado em excesso da ocorrência de úlceras sintomáticas ou complicadas relacionadas com doses cardioprotelácticas de AAS é de 5 casos por 1000 consumidores. Entre os pacientes idosos, o OR de HDA com doses diárias de AAS de 75, 150 e 300 mg é de 2.3, 3.2 e 3.9, respectivamente. A redução da dose não parece diminuir os benefícios antitrombóticos, no entanto, o escalonamento da dose parece aumentar as complicações hemorrágicas (2).

Os factores de risco associados a HDA, no contexto da terapêutica antiplaquetária, são idênticos aos já referidos para os AINEs clássicos. O RR de hemorragias gastrointestinais aumenta com o número de factores de risco adversos presentes num indivíduo (36).

Quando os doentes associam AINEs e AAS, o risco anual de úlceras gastroduodenais sintomáticas ou complicadas é de 5.6%, sem que a substituição do uso de AINEs por COXIBs confira protecção adicional (7.5%/ano). Vários estudos observacionais constataram um aumento de 2 a 4 vezes no risco gastroduodenal relacionado com o uso concomitante de AINEs e AAS em doses baixas. Dados escandinavos relativos à incidência anual das admissões hospitalares por úlceras gastroduodenais complicadas concluíram por 1.4%, nos consumidores de AINEs e AAS em doses baixas, e 0.6% nos doentes em monoterapia com doses baixas de AAS. O RR estimado de úlceras pépticas sintomáticas ou complicadas na terapêutica com AINEs e AAS varia entre 3.8 (IC 95%: 1.8-7.8) e 5.6 (IC 95%: 4.4-7.0), quando comparado com a monoterapia com AAS (2).

O estudo CAPRIE (*Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) comparou o uso diário de 75mg de clopidogrel com uma dose cardioprotectora relativamente alta de AAS (325mg/dia) na prevenção de fenómenos isquémicos, incluindo enfarte do miocárdio, AVC e doença arterial periférica. Após um acompanhamento médio de 1.91 anos, a taxa de incidência de hemorragias gastrointestinais major foi inferior no grupo do clopidogrel (0.52%) quando comparado com o grupo do AAS (0.72%). A taxa de hospitalização por hemorragias gastrointestinais foi de 0.7% com o clopidogrel versus 1.1% com o AAS (37).

Um estudo prospectivo, duplamente cego e randomizado que confrontou o consumo de AAS e esomeprazol com o uso de clopidogrel em doentes H. pylori negativo HDA prévia, demonstrou taxas de recidiva de hemorragia digestiva significativamente mais altas no grupo do clopidogrel por comparação com o grupo do AAS e esomeprazol, durante os 12 meses do estudo (8.6% versus 0.7%; IC 95%: 3.4-12.4) (38). Um posterior ensaio clínico randomizado com estrutura semelhante revelou resultados idênticos (13.6% de hemorragia digestiva no grupo do clopidogrel versus 0% no grupo do AAS e esomeprazol) (39). Os resultados destes estudos sugerem que, nos doentes com hemorragia digestiva associada ao AAS, a melhor estratégia é a associação dum IBP ao AAS (2).

## Estratificação do Risco

---

Diversos factores de risco, incluindo idade avançada, comorbilidades, medicação concomitante, história médica prévia e infecção por *H. pylori*, foram identificados e associados em múltiplos estudos, com considerável grau de consistência, ao aumento do risco gastrointestinal associado ao consumo de AINEs. A identificação desses factores de risco juntamente com o advento de múltiplas estratégias protectoras conduziu ao conceito da **terapêutica adaptada em função do risco** (40).

Muitos doentes com consumo de AINEs têm diversas comorbilidades que predispõem tanto a complicações ulcerosas como a AVC e acidentes coronários, dificultando as decisões terapêuticas na tentativa de minimizar os riscos (1).

Todos os fármacos têm efeitos favoráveis e desfavoráveis e as decisões terapêuticas devem basear-se no balanço entre os riscos e os benefícios. Os benefícios cardiovasculares dos fármacos anti-agregantes plaquetários estão bem documentados nos doentes com síndromes coronárias agudas (SCA) e nos doentes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP). O aumento do risco de hemorragia gastrointestinal também está comprovado neste grupo de fármacos. A magnitude dos riscos e benefícios depende das características de cada indivíduo (41).

**O risco gastrointestinal está arbitrariamente estratificado em baixo risco (sem factores de risco), risco moderado (presença de um ou dois factores de risco) e alto risco (múltiplos factores de risco, complicações ulcerosas ou uso concomitante de corticosteróides ou anticoagulantes) (Tabela 5).**

- A opinião da maioria dos especialistas nesta área é de que os pacientes com um episódio recente de úlcera péptica complicada são doentes com **risco elevado** e o tratamento com AINEs deve ser extremamente cauteloso e com recurso a medidas protectoras máximas. Neste grupo de doentes o mais prudente seria evitar completamente o uso de AINEs, contudo, se tal não for possível, deverá optar-se por um COXIB associado a misoprostol ou IBP. Os doentes com história prévia de doença péptica ulcerosa, com ou sem complicações, e uso concomitante de anti-agregantes plaquetários, anticoagulantes ou corticosteróides, ou dois ou mais factores de risco, também são categorizados como doentes de alto risco, devendo igualmente utilizar-se um COXIB associado a misoprostol ou IBP (9).
- Os doentes com **risco moderado** podem ser tratados com um COXIB isolado ou um AINE associado a misoprostol ou IBP (9).

- Os doentes sem factores de risco têm baixa probabilidade de ocorrência de complicações pépticas ulcerosas associadas ao consumo de AINEs e não requerem por isso medidas protectoras (9).

Os doentes com SCA e episódio prévio de hemorragia gastroduodenal têm considerável **risco cardiovascular**. A terapêutica anti-agregante plaquetária dupla e o uso concomitante de IBP podem proporcionar um melhor equilíbrio entre o risco e o benefício (36). A redução do risco gastrointestinal com IBP é significativa nos doentes com factores de risco para hemorragia digestiva e pode superar qualquer potencial diminuição na eficácia cardiovascular do tratamento anti-agregante plaquetário por interacção farmacológica. Nos pacientes sem factores de risco para hemorragia gastrointestinal, o uso de IBP confere pouca ou nenhuma diminuição do risco digestivo e o balanço entre o risco/benefício parece favorecer o uso de tratamento anti-agregante plaquetário sem utilização concomitante de IBP (42).

**Os doentes com factores de risco cardiovasculares, principalmente os consumidores de AAS, devem evitar o uso de COXIBs e optar por um AINE com menos cardiotoxicidade.** O naproxeno parece ser o fármaco mais indicado, visto ter algumas propriedades cardioprotectoras (9).

A avaliação criteriosa dos riscos de cada doente é um passo fundamental na decisão da melhor estratégia terapêutica da dor inflamatória - selecção dos fármacos, esquema posológico, associação de fármacos protectores - permitindo desta forma evitar o desenvolvimento de UP ou a predisposição para episódios cerebrovasculares ou coronários (1).

	Risco GI Baixo	Risco GI Moderado	Risco GI Alto
<b>Baixo Risco CV</b>	- AINE (dose mínima eficaz)	- AINE + IBP/Misoprostol - COXIB	- Terapêutica alternativa, se possível ou - COXIB + IBP/Misoprostol
<b>Alto Risco CV (uso concomitante AAS)</b>	- Naproxeno	- Naproxeno + IBP/misoprostol	- Evitar AINEs ou COXIBs. Optar por terapêuticas alternativas.

**Tabela 5: Recomendações para a prevenção das complicações gastrointestinais relacionadas com os AINEs.** Risco gastrointestinal (GI) está estratificado em baixo (sem factores de risco), moderado (presença de um ou dois factores de risco) e alto (múltiplos factores de risco ou complicações ulcerosas prévias ou uso concomitante de corticoesteróides ou anticoagulantes). O alto risco cardiovascular (CV) define-se arbitrariamente como uma indicação para o uso de AAS em baixas doses para a prevenção de eventos CV graves. Todos os doentes com história de doença péptica ulcerosa que necessitam de AINEs devem ser testados para o H. Pylori e, se existir infecção, deve ser tratada.

## Prevenção do Risco Gastroduodenal

---

O primeiro passo para reduzir a toxicidade gastrointestinal passa pela avaliação da necessidade da terapêutica com AINEs, assim como dos riscos e benefícios associados.

O risco gastrointestinal pode ser mitigado prestando uma atenção especial aos factores de risco, utilizando a menor dose eficaz no período de tempo mais curto e recorrendo ao uso de co-terapia. Entre os diversos AINEs, deverá optar-se por aqueles com menor risco gastrointestinal, como os COXIBs, e alguns AINEs não selectivos, como o Ibuprofeno. O uso de COXIBs requiere uma análise cuidadosa dos benefícios gastrointestinais versus potenciais riscos cardiovasculares. As combinações de AINEs incluindo AAS em baixas doses, outros fármacos antiplaquetários e anticoagulantes deverão, quando possível, ser evitadas (4). O uso de um IBP ou de um antagonista do receptor da histamina 2 (anti-H2) reduz o risco de HDA comparativamente à não utilização desses fármacos, verificando-se um efeito mais potente com os IBP. Recomenda-se o uso de IBP na redução da HDA nos doentes com história prévia de doença péptica ulcerosa. Estes fármacos são apropriados nos doentes com múltiplos factores de risco para hemorragia gastrointestinal que necessitam de terapêutica antiplaquetária. O uso rotineiro tanto de um IBP como de um anti-H2 não é recomendado nos pacientes com baixo risco de HDA, que beneficiam pouco de tratamento profilático (36).

### **Helicobacter pylori**

A conclusão comum a várias conferências de consenso mundiais é que o *H. pylori* deve ser erradicado em indivíduos com doença ulcerosa péptica documentada. Esta afirmação é válida independentemente do tempo de apresentação, da gravidade dos sintomas, da presença de factores confundidores como a ingestão de AINEs, ou da úlcera se encontrar em remissão (43).

A prevenção secundária, através da identificação e tratamento da infecção por *H. pylori* em doentes com história de doença péptica ulcerosa, provou ser benéfica em consumidores de AAS em doses baixas com elevado risco para complicações gastrointestinais, mas não suficiente nos outros doentes com uso de AINEs clássicos (2). De facto, a erradicação do *H. pylori* em doentes de alto risco, antes do início da terapêutica com estes fármacos, tem demonstrado reduzir significativamente o risco de úlcera. No entanto, a erradicação do *H. pylori* nos indivíduos com consumo prolongado de AINEs parece ter impacto inferior ao uso adequado de gastroprotecção (19,20,21), embora mais efectiva que o placebo na prevenção primária das úlceras pépticas nos consumidores habituais de AINEs (44,45)

Num estudo retrospectivo que comparava a gastroprotecção e a erradicação do *H. pylori* constatou-se que o omeprazol (20 mg por dia) é superior à erradicação de *H. pylori* na prevenção de hemorragias recorrentes em indivíduos com consumo de AINEs clássicos. Contudo, a erradicação do *H. pylori* por si só é tão eficaz quanto o tratamento de manutenção com o omeprazol na prevenção de HDA recorrente em doentes a tomar AAS em baixas doses (46).

Em todos os doentes, independentemente do risco gastrointestinal, que estão a ponto de iniciar tratamento a longo prazo com AINEs tradicionais, deve ser considerada a erradicação da infecção por *H. pylori*, quando presente (43).

### **Misoprostol**

A depleção das prostaglandinas é o mecanismo fulcral do desenvolvimento de úlceras gastroduodenais associadas ao consumo de AINEs e a terapêutica de reposição com uma prostaglandina sintética, misoprostol, reduz a toxicidade destes fármacos (2).

Num grande estudo randomizado e controlado, 8843 idosos com artrite reumatóide a fazer tratamento contínuo com diversos AINEs foram aleatoriamente designados para receber 200 µg de misoprostol ou placebo, quatro vezes por dia, durante 6 meses. Nos doentes com consumo do análogo da prostaglandina E1, constatou-se uma redução de 40% nas complicações gastroduodenais graves. A utilidade do misoprostol foi limitada pela ocorrência de efeitos laterais gastrointestinais, principalmente dor abdominal e diarreia, responsável pelo abandono de 20% dos doentes durante o primeiro mês. No entanto, existe evidência de que doses menores (400-600µg/dia) de misoprostol também conferem um efeito protector significativo, com efeitos adversos mais reduzidos (9).

Uma metanálise revelou que a co-terapia com misoprostol diminuía a incidência das úlceras duodenais em 53% e das úlceras gástricas em 74%, comparativamente ao grupo placebo (9).

Foi efectuado um estudo fármaco-placebo em doentes com antecedentes de úlcera gástrica e sem infecção por *H. pylori*, que comparou o lansoprazol na dose de 15 e 30 mg/dia com misoprostol 200µg 4vezes/dia. O misoprostol e o lansoprazol foram significativamente mais eficazes na prevenção da recidiva de UP por comparação com placebo, não se observando diferenças significativas entre o misoprostol e o lansoprazol. No entanto, o misoprostol apresentou desvantagens práticas que condicionaram a adesão à terapêutica (4 tomas diárias) (47).

Apesar do misoprostol 200 µg (4 vezes/dia) ser bastante eficaz na prevenção de UP associadas ao uso de AINEs e das suas complicações, os efeitos laterais gastrointestinais limitam o seu uso. Além disso, estudos recentes acerca dos IBPs demonstraram serem pelo

menos tão eficazes quanto o misoprostol. Doses mais baixas de misoprostol limitaram estes efeitos laterais, no entanto são menos eficazes do que a terapêutica com dose padrão de IBP. Por estas razões, os IBP assumiram o lugar principal na profilaxia e terapêutica das lesões gastroduodenais relacionadas com o uso de AINEs (9).

### **Inibidores da Bomba de Protões**

Os IBP inibem a bomba de protões das células parietais, exercendo um efeito supressor na secreção de ácido gástrico. Estudos endoscópicos envolvendo indivíduos saudáveis demonstraram que tanto o lansoprazol como o omeprazol reduzem significativamente o risco de lesões gastroduodenais nos pacientes com consumo de 300 mg/dia de AAS (2).

Dois grandes estudos randomizados, que incluíram doentes com erosões gastroduodenais ou UP, compararam o omeprazol com a ranitidina (ASTRONAUT) e o omeprazol com o misoprostol (OMNIUM) (48, 49).

O estudo ASTRONAUT comparou ranitidina 150 mg bi-diária com omeprazol 20 mg e omeprazol 40 mg na terapêutica das lesões (4 a 8 semanas) e na prevenção secundária da recidiva de UP (6 meses posteriores à cicatrização das lesões). A co-terapia com omeprazol foi significativamente superior a ranitidina. Na terapêutica das lesões, observou-se a cicatrização em 80% dos doentes na dose de 20 mg e 79% na dose de 40 mg de omeprazol versus 63% de sucesso terapêutico com a ranitidina; na prevenção secundária de UP, verificou-se a ausência de lesões aos 6 meses em 72% dos doentes a tomar omeprazol por comparação com 59% dos doentes com ranitidina. A frequência de efeitos laterais foi idêntica nos dois grupos (48).

O estudo OMNIUM comparou misoprostol 200 µg bi-diário com omeprazol 20 mg e omeprazol 40 mg no tratamento das lesões (4 a 8 semanas) e na prevenção secundária da recidiva de UP (6 meses posteriores à cicatrização das lesões). O omeprazol foi significativamente superior ao misoprostol. Na terapêutica das lesões, verificou-se cicatrização em 76% dos doentes a tomar 20 mg de omeprazol versus 71% de sucesso terapêutico com o misoprostol; na prevenção secundária de UP, observou-se a ausência de lesões aos 6 meses em 61% dos doentes a tomar omeprazol comparativamente com 48% dos doentes com consumo de misoprostol. A frequência de efeitos laterais foi superior no grupo do misoprostol (49).

Dado que não se verificaram diferenças na eficácia entre as 2 doses de omeprazol, conclui-se que o omeprazol 20 mg era superior à ranitidina e ao misoprostol na terapêutica e prevenção secundária das UP associadas aos AINEs (12).

Dois estudos idênticos multicêntricos, randomizados e controlados foram relatados em conjunto. Estes compararam o esomeprazol 20 ou 40 mg com placebo, na prevenção de UP em



doentes com consumo de AINEs ou COXIBs durante um período de 6 meses. No primeiro estudo, que envolveu 844 doentes, a incidência de UP foi 20.4, 5.3 e 4.7% para o placebo, esomeprazol 20 mg e esomeprazol 40 mg, respectivamente. No outro estudo, que incluiu 585 pacientes, a incidência de UP foi 12.3, 5.2 e 4.4% para o placebo, esomeprazol 20 mg e esomeprazol 40 mg, respectivamente. De um total combinado de 1429 pacientes, 400 indivíduos consumiam COXIBs. Neste subgrupo, a incidência de UP foi 16.5% para o grupo placebo, 0.9% para o grupo esomeprazol 20 mg e 4.1% para o grupo esomeprazol 40 mg. Globalmente, para os doentes com consumo de COXIBs ou AINEs, a incidência de úlceras foi 17.0, 5.2 e 4.6% para o placebo e para os grupos esomeprazol 20 e 40 mg, respectivamente (50). A incidência de UP foi menor no grupo COXIB-IBP do que no grupo AINE-IBP, diferença não estatisticamente significativa. Alguns peritos apoiam a prescrição da co-terapia COXIB-IBP em doentes com alto risco de toxicidade gastrointestinal ou com necessidade de doses supra-terapêuticas de AINEs clássicos, ainda que o ganho de protecção gastrointestinal seja modesto relativamente ao uso de AINE-IBP (12).

### **Antagonistas do receptor da histamina 2**

Os anti-H2, quando usados em altas doses, previnem quer as úlceras gástricas quer as duodenais associadas ao uso de AINEs, mas em doses padrão demonstraram apenas reduzir modestamente a incidência de úlceras duodenais; as directrizes da *American Gastroenterological Association* recomendam o uso de IBP ou misoprostol na prevenção de UP em lugar dos anti-H2 (1).

Num estudo multicêntrico, caso-controlo, que englobou mais de 2000 doentes com hemorragia digestiva associada a AINEs, anti-agregantes plaquetários e hipocoagulantes, a co-terapia com IBPs diminuiu o risco de hemorragia digestiva em 77% e a co-terapia com anti-H2 reduziu o risco de hemorragia digestiva em apenas 35% (12).

### **Interacção Clínica entre Inibidores da Bomba de Protões e Tienopiridinas**

O uso concomitante de IBPs pode inibir competitivamente a activação do clopidogrel pelo CYP2C19, atenuando, desta forma, o seu efeito anti-agregante plaquetário. Esta interacção é consistente com um conjunto de achados clínicos farmacocinéticos referido como de alto risco farmacocinético (51).

A influência do omeprazol no efeito anti-agregante plaquetário do clopidogrel foi avaliada num estudo duplo-cego de 124 doentes tratados com AAS e clopidogrel após colocação de stents coronários. Os pacientes randomizados no grupo do omeprazol, durante 7 dias,

demonstraram uma redução significativa da inibição plaquetária relativamente aos pacientes randomizados no grupo placebo (52).

No estudo PRINCIPLE-TIMI 44, os doentes submetidos a ICP a tomar IBP apresentaram uma redução da inibição plaquetária com o clopidogrel em relação aos doentes que não consumiam IBP. Os pacientes com uso de prasugrel e IBP demonstraram uma menor tendência para a diminuição da inibição plaquetária (53).

Outro estudo de 13608 doentes após ICP, randomizados nos grupos clopidogrel ou prasugrel, demonstrou que o uso de IBP não influenciou os resultados (morte cardiovascular, EAM e AVC) nem no grupo clopidogrel (RR 0.94 IC 95%: 0.80-1.11) nem no grupo prasugrel (RR 1.00 IC 95%: 0.84-1.20). Neste estudo, não houve diferenças significativas entre os IBPs usados, incluindo o omeprazol, o lansoprazol e o pantoprazol (36).

Os resultados são mistos: vários estudos demonstraram associações pequenas mas significativas entre o uso de IBPs e episódios cardiovasculares, contudo noutros estudos não houve associação significativa (36).

A interacção entre o clopidogrel e os IBPs pode ser minimizado intervalando a sua administração, uma vez que as respectivas semi-vidas plasmáticas são curtas (inferiores a 2 horas). Tal foi evidenciado num estudo cruzado em 72 indivíduos saudáveis, a quem se administrou clopidogrel em dose-padrão (300 mg seguido de 75 mg diários) e uma dose supratrapêutica de omeprazol (80 mg diários), tendo-se verificado que a inibição média da agregação plaquetária foi superior quando os fármacos foram administrados com 12 horas de intervalo (36).

## Conclusão

---

Os AINEs são agentes valiosos no tratamento da artrite e outros distúrbios músculo-esqueléticos e como analgésicos numa vasta variedade de cenários clínicos. A terapêutica antiplaquetária com AAS em baixas doses e clopidogrel, isolada ou combinada, é actualmente padrão na prevenção primária e secundária de eventos cérebro e cardiovasculares.

Lamentavelmente, o uso destes fármacos tem sido limitado pela sua associação à agressão da mucosa gastroduodenal, incluindo o desenvolvimento de doença ulcerosa péptica e complicações relacionadas.

Certos grupos de doentes têm risco acrescido de toxicidade gastrointestinal, nomeadamente os indivíduos com idade avançada, antecedentes de UP, altas doses de AINEs e co-terapia com antiagregantes plaquetários, anticoagulantes e corticóides.

O desenvolvimento de estratégias para minimizar os efeitos tóxicos gastrointestinais dos AINEs incluem a sua indicação criteriosa em função do risco individual, a erradicação do *H. Pylori* nos doentes de alto risco, o uso de agentes com melhor perfil de segurança (COXIBs) e a protecção gástrica, preferencialmente com recurso aos IBPs.

As recomendações actuais baseiam-se no risco gastrointestinal versus cardiovascular de cada indivíduo. Assim sendo:

- Pacientes com alto risco gastrointestinal/alto risco cardiovascular devem evitar AINEs, incluindo COXIBs.
- Pacientes com alto risco gastrointestinal/baixo risco cardiovascular devem dar preferência aos COXIBs associados a IBPs ou misoprostol.
- Pacientes com moderado risco gastrointestinal/baixo risco cardiovascular devem optar por COXIB isolado ou AINE associado a IBP ou misoprostol.
- Pacientes com moderado risco gastrointestinal/alto risco cardiovascular devem optar por naproxeno com IBP ou misoprostol.
- Pacientes com baixo risco gastrointestinal/baixo risco cardiovascular podem optar por AINE tradicional isolado e na dose mínima eficaz.

As complicações gastrointestinais dos AINEs continuam a ser responsáveis por uma fracção significativa da morbilidade e mortalidade associada ao consumo destes fármacos, apesar das iniciativas para delinear e implementar estratégias para a sua redução.

Algumas áreas deverão ser revistas no futuro, nomeadamente o papel dos AINEs associados à infecção por *H. pylori* na formação de UP, os benefícios/inconvenientes da

erradicação do *H. pylori* nos doentes com consumo de AINEs, os riscos cardiovasculares dos AINEs clássicos e a interacção farmacocinética entre os IBPs e as tienopiridinas.

## Referências Bibliográficas

---

1. Schlansky B, H. J. (2009). Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *J Gastroenterol* , 44[Suppl XIX]:44-52.
2. Bhatt DL, S. J. (2008). Bhatt DL, Scheiman J,ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* , 103:2890-2907.
3. Hawkey CJ, W. N. (2001). *NSAIDs and Gastrointestinal Complications*. UK: Live Science Communications.
4. Wilcox CM, A. J. (2006). Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 4:1082-1089.
5. Fiorucci S, S. L. (2007). NSAIDs, coxibs, CINOD and H2S-releasing NSAIDs: What lies beyond the horizon. *Digestive and Liver Disease* , 39: 1043-1051.
6. Couto G, M. G. (2010). Hemorragia digestiva alta associada ao consumo de ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatórios não-esteróides em Portugal. Resultados do estudo PARAINES. *GE – J Port Gastreterol* , 17:200-206.
7. Lazzaroni M, B. A. (2007). Coxibs and non-selective NSAIDs in the gastrointestinal setting: what should patients and physicians do. *Dig Liv Dis 2007* , 39:589-96.
8. Pereira A, B. A. (2008). AINES e protecção gástrica em Portugal. *GE - J Port Gastreterol* , 15 (3supl):41 abs 75.
9. Frank L. Lanza, M. F. (2009). Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol* , 104:728-738.
10. Valle, J. D. (2008). Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. In *Harrison's Principles of Internal Medicine (17th ed.)* (pp. 1855-1872). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.
11. Van Oijen MG, D. J. (2008). Peptic ulcerations are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 6:309.
12. Cerqueira, R. (2007). Prevenção das lesões gastroduodenais provocadas por anti-inflamatórios não esteróides. In *Prevenção em Gastreterologia* (pp. 149-162).
13. Malfertheiner P, C. F. (2009). Peptic Ulcer Disease. *Lancet 2009* , 374:1449-61.
14. FK, C. (2001). Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin North Am 2001*; , 30:937-52.
15. FK, C. (2005). NSAID-Induced Peptic Ulcers and Helicobacter pylori Infection: Implications for Patient Management. *Drug Saf* , 28(4):287-300.
16. Papatheodoridis GV, S. S. (2006). Effects of Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 4:130–42.
17. Huang JQ, S. S. (2002). Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet 2002* , 359: 14–22.
18. Papatheodoridis GV, P. D. (2004). Effect of Helicobacter pylori infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* , 116:601– 605.
19. Chan FKL, T. K. (2002). Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* , 359: 9–13.
20. P, M. (2002). The European Helicobacter pylori Study Group. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection -The Maastricht 2-2000 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* , 16:167 – 80.
21. Bazzoli F, D. L. (2001). Helicobacter pylori infection and the use of NSAIDs . *Best Pract Res Clin Gastroenterol* , 15:775 – 85.

22. Ramosekh D, V. L. (2005). Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 3:859-864.
23. Tielemans MM, E. T. (2010). Identification of NSAID Users at Risk for Gastrointestinal Complications. A systematic review of current guidelines and consensus agreements. *Drug Saf* 2010 , 33(6):443-453.
24. Lanas A, P.-A. M. (2005). A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* , 100:1685-1693.
25. Hawkey CJ, T. N. (2007). Maintenance treatment with esomeprazole following initial relief of non-steroidal anti-inflammatory drug- associated upper gastrointestinal symptoms: the NASA2 and SPACE2 studies. *Arthritis Res Ther* , 9:R17.
26. Richy F, B. O. (2004). Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* , 63:75.
27. Laine L, H. S. (1999). A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology* , 117:776 – 83.
28. Goldstein JL, C. P. (2001). Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol* 2001 , 96:1019 – 27.
29. Silverstein FE, F. G. (2000). Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* , 284:1247 – 55.
30. Bombardier C, L. L. (2000). Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR study group. *N Engl J Med* , 343:1520 – 8.
31. Schnitzer TJ, B. G. (2004). Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomized controlled trial. *Lancet* , 364:665 – 74.
32. Bresalier RS, S. R. (2005). Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVE) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* , 352:1092–1102.
33. Solomon SD, M. J. (2005). Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* , 352:1071–1080.
34. Rodríguez LAG, L. K. (2011). Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding with Low-Dose Acetylsalicylic Acid Alone and in Combination With Clopidogrel and Other Medications. *Circulation* , 123:1108-1115.
35. McQuaid KR, L. L. (2006). Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* , 119:624 –38.
36. Abraham NS, B. D. (2010). ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAIDs. *J Am Coll Cardiol* , 56:2051-66.
37. Bhatt DL, H. A. (2000). Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators. *Am Heart J* , 140:67–73.
38. Chan FK, C. J. (2005). Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* , 352:238–44.

39. Lai KC, C. K. (2006). Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 4:860–5.
40. Graham DY, C. F. (2008). NSAIDs, risks, and gastroprotective strategies: current status and future. *Gastroenterology* , 134:1240 – 6.
41. Ray WA, M. K. (2010). Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* , 152:337– 45.
42. Sung JJ, L. J. (2010). Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* , 152:1–9.
43. Valle, J. D. (2011). Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. In *Harrison's Principles of Internal Medicine (18th ed.)* (pp. 2438-2459). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.
44. Vergara M, C. M. (2005). Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users . *Aliment Pharmacol Ther* , 21: 1411–18.
45. Leontiadis GI, S. A. (2007). Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* , 11: iii–iv, 1–164.
46. Chan FK, C. S. (2001). Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients. *N Engl J Med* , 344(13):967-73.
47. Graham DY, A. N. (2002). Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active-and placebo-controlled study of misoprostol vs. lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002 , 162:160 –75.
48. Yeomans ND, T. Z. (1998). A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine vs. Omeprazole for NSAID associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *Study Group. N Engl J Med* , 338:719 –26.
49. Hawkey CJ, K. A. (1998). Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole vs. Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* , 338:727 –34.
50. Scheiman JM, Y. N. (2006). Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* , 101:701 – 10.
51. Roden DM, S. C. (2009). Clopidogrel and the concept of high-risk pharmacokinetics. *Circulation* , 119:2127– 30.
52. Gilard M, A. B. (2008). Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* , 51:256–60.
53. O'Donoghue ML, B. E. (2009). Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* , 374:989 – 97.